

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.02.015

· 综述 ·

基于酪氨酸磷酸酶 SHP2 变构抑制剂的肿瘤靶向治疗

Tumor-targeted therapy based on allosteric inhibitor of tyrosine phosphatase SHP2

张惠伦¹, 肖鹏² 综述; 张雪¹, 柯越海¹ 审阅 (1. 浙江大学医学院 病理学与病理生理学系, 浙江 杭州 310058; 2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 浙江 杭州 310016)

[摘要] 蛋白质酪氨酸磷酸化对细胞的生命活动至关重要, 其调控异常与多种疾病的发生密切相关。在酪氨酸磷酸酶家族中, SHP2 是目前唯一被证实的原癌蛋白, 参与调控多个癌症相关过程。其活化突变会导致白血病、黑色素瘤、乳腺癌及肺癌的发生。2016 年以来, 随着高特异性、可口服的 SHP2 新型变构抑制剂成功开发, 靶向抑制 SHP2 在抑制肿瘤生长以及改善肿瘤耐药性方面逐渐显现出了强大的临床应用潜力, 提示 SHP2 抑制剂有望成为首个靶向酪氨酸磷酸酶的抗肿瘤靶向药物。

[关键词] 酪氨酸磷酸酶; SHP2; 变构抑制剂; 抗肿瘤; 耐药性

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)02-0230-06

蛋白酪氨酸磷酸化是一种动态、可逆的翻译后修饰, 由蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 和蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTP) 协同调控, 对细胞增殖、分化、迁移等生命活动至关重要^[1]。酪氨酸激酶与磷酸酶活性失衡所导致的酪氨酸磷酸化异常与多种疾病包括癌症的产生密切相关。在多种恶性肿瘤中均存在 PTK 或 PTP 的突变^[2]。抑制 PTK 的活性已经成为肿瘤靶向治疗最常用的策略之一, 迄今为止已有三十余种针对 PTK 的抑制剂被批准用于临床使用^[3]。与之相比, PTPs 作为抗肿瘤靶点的药物开发则遇到诸多挑战。

SHP2 (SH2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase-2) 是由 PTPN11 基因编码的非受体型酪氨酸磷酸酶, 包含两个 SH2 结构域 (N-SH2、C-SH2) 和一个 PTP 催化结构域。SHP2 参与调控由细胞因子、生长因子和激素激活的细胞信号转导途径, 包括 RAS/ERK, JAK/STAT, PI3K/AKT 与 NF- κ B 信号通路, 进而调控细胞增殖, 分化, 细胞周期维持和迁移等生理功能^[1]。PTPN11 是目前整个酪氨酸磷酸酶家族唯一被证实的原癌基因, 其活化突变或表达上调会导致白血病及肺腺癌、结肠癌、乳腺癌、成神经细胞瘤和黑色素瘤等各种实体瘤的发生^[4-7]。SHP2 的表达与淋巴结转移和肿瘤分级呈正相关^[8-9]。SHP2 活性的降低能够抑制肿瘤细胞生长, 提示 SHP2 可以作为癌症治疗的潜在靶标。本文将对 2016 年以来 SHP2 变构抑制剂的开发及其用于肿瘤靶向治疗的临床应用前景进行综述。

1 传统 SHP2 抑制剂抗肿瘤效应的局限性

鉴于 SHP2 对于肿瘤细胞多种恶性行为的促进作用, SHP2 小分子抑制剂的开发引起了广泛关注与研究。传统 SHP2 抑制剂作用机制均为与 SHP2 的 PTP 结构域结合, 阻止酪氨酸磷酸化的底物进入催化位点, 从而抑制 SHP2 的磷酸酶活性。例如化合物 II-B08 作为 SHP2 的可逆抑制剂 ($IC_{50}=5.5 \mu\text{mol/L}$), 可以抑制生长因子 (例如 EGF) 刺激的 ERK1/2 的活化, 抑制 NSCLC 细胞在体内外的生长, 同时对肥大细胞白血病模型具有体内抑制效应^[10]。化合物 11a-1 作为吡啶水杨酸类 SHP2 抑制剂 ($IC_{50}=200 \text{ nmol/L}$) 能阻断生长因子介导的 ERK1/2 和 AKT 的活化, 在肺癌、乳腺癌和白血病细胞系中均表现出抗增殖活性^[11]。化合物 PHPS1 能够有效抑制白血病相关 SHP2 突变体 SHP2^{E76K} 对 ERK1/2 的激活, 并阻断多种人类肿瘤细胞系的非贴壁依赖性生长^[12]。PHPS1 的优化类似物 GS493 ($IC_{50}=71 \text{ nmol/L}$), 能抑制小鼠乳腺癌的生长^[13]。

然而, SHP2 传统抑制剂在特异性与生物利用性方面的缺陷限制了其临床应用^[14]。首先在特异性方面, 由于酪氨酸磷酸酶家族的催化位点高度保守, 靶

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目资助 (No. 81530001); 国家自然科学基金青年项目资助 (No. 81702807)。Project supported by the Key Projects of the National Natural Science Foundation of China (No. 81530001), and the Youth Projects of the National Natural Science Foundation of China (No. 81702807)

[作者简介] 张惠伦 (1995-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫相关研究, E-mail: 21718503@zju.edu.cn

[通信作者] 柯越海 (KE Yuehai, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肺泡上皮稳态及炎症微环境的相关研究, E-mail: yke@zju.edu.cn

向 SHP2 活性位点的抑制剂也会在不同程度上抑制其他 PTP 的活性(如 Shp1、PTP1B 等)。其次, 现有的 SHP2 传统抑制剂由于极性和离子官能团的存在, 导致其细胞渗透性和口服生物利用度不佳, 不适合应用于临床治疗。因此, 能否开发出具有高特异性、高安全性、细胞膜渗透性强的 SHP2 抑制剂是决定 SHP2 是否可以成为新型肿瘤干预靶点的关键。

2 SHP2 变构抑制剂抗肿瘤效应的优势

2.1 SHP2 变构抑制剂的作用机制

在本底状态下, SHP2 通过 N-SH2 结构域和 PTP 催化结构域的分子内相互作用保持自抑制构象。在生长因子或细胞因子刺激下, 来自生长因子受体或接头蛋白的特定磷酸化酪氨酸基序与 SHP2 的 N-SH2 结构域结合, 将 SHP2 从自抑制状态释放并激活。这种变构机制确保 SHP2 仅在被招募到适当的细胞区域时发挥其磷酸酶活性。利用 SHP2 的这一特性, 诺华公司首于 2016 年成功开发出 SHP2 新型变构抑制剂 SHP099, 通过下调 RAS-ERK 信号抑制受体酪氨酸激酶依赖性肿瘤细胞的增殖以及在小鼠体内的成瘤性。晶体结构显示 SHP099 占据了 SHP2 闭合构象的一个隧道状结合位点, 这一位点位于 SHP2 三个结构域的交界处。SHP099 作为“分子胶”将 SHP2 的三个结构域交联在一起, 稳定 SHP2 的自抑制构象来抑制其催化活性^[15]。区别于传统抑制剂, SHP099 具有高效($IC_{50}=71$ nmol/L)、特异性强以及可口服利用等优点, 且对除 SHP2 之外的 21 种 PTP 和 66 种 PTK 均没有抑制效应^[16]。随后 FODOR 等^[17]筛选发现 SHP244, 其使 SHP2 的 N-SH2 和 PTP 结构域交联, 稳定 SHP2 的无活性闭合构象。由于该变构位点与 SHP099 的结合位点不同, 使得两种变构抑制剂联合使用从而双重抑制 SHP2 活性成为可能。XIE 等^[18]筛选鉴定出化合物 23 作为 SHP2 的变构抑制剂, 变构结合位点与 SHP099 一致。体外研究表明化合物 23 能通过抑制 RAS/ERK 信号与 yes 相关蛋白(yes associated protein, YAP)转录活性从而抑制多种肿瘤细胞的增殖。

2.2 SHP2 变构抑制与 RTK 依赖性肿瘤

受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)信号的活化对于多种肿瘤细胞的生长和增殖具有重要驱动和维持作用, SHP2 是促进 RTK 信号持续活化的关键分子。SHP099 通过直接变构抑制 SHP2 的活化从而抑制 RTK 依赖性肿瘤细胞中的 MAPK 信号转导和细胞增殖。诺华公司在 71 个白血病细胞系和 26 个结直肠癌细胞系中对 SHP099 的变构抑制效果进行了验证, 发现其能有效抑制 RTK 依赖性肿瘤细胞

的生长, JAK1 或 JAK2 等其他酪氨酸激酶活化的肿瘤细胞对 SHP099 体现出一定的敏感性, RAS 或 BRAF 突变的肿瘤细胞系对于 SHP099 的处理具有抗性, 提示 SHP2 的作用位点可能位于 RAS/RAF 的上游^[15]。在人食管鳞癌细胞 KYSE520 移植瘤模型中, 以每天 100mg/kg 的剂量口服 SHP099 能明显抑制移植瘤生长且耐受良好。在人原发性肿瘤衍生的 FLT3-ITD 急性髓性白血病(AML)小鼠原位模型中, 以每天 75 mg/kg 的剂量口服 SHP099 几乎可以完全清除循环来源的人 CD45⁺ 白血病细胞, 并显著降低小鼠的脾肿大^[15]。因此, 以 SHP099 为代表的 SHP2 变构抑制剂的开发提供了靶向 RTK 依赖性肿瘤的新型治疗策略。

2.3 SHP2 变构抑制与 ALK 依赖性肿瘤

在间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗过程中, 存在多种分子机制导致患者对 ALK 抑制剂产生抗性。例如使用一代或二代 ALK 抑制剂(crizotinib、ceritinib 等)治疗后可能引起 ALK 激酶结构域产生继发突变^[19-20]。特定酪氨酸激酶介导的 ERK 或 PI3K-AKT 信号持续激活也会引起对 ALK 抑制剂的抗性^[21]。第三代 ALK 抑制剂 lorlatinib 可以靶向临床上已发现的所有 ALK 抗性突变体, 但无法有效解决激酶旁路信号活化所引起的抗性^[20, 22]。最近研究^[23-24]明确, SHP2 是 ALK 抑制导致的 RAS 和 ERK 等信号代偿性活化的关键因子。SHP2 变构抑制剂 SHP099 可以通过阻止 RAS 和 ERK 的代偿性激活, 增强 ALK 酪氨酸激酶抑制剂 ceritinib 的体外效应, 恢复耐药性非小细胞肺癌细胞对 ceritinib 的敏感性。SHP099 与 ceritinib 的联合处理能够明显抑制耐药性 NSCLC 细胞的体外增殖, 且能够显著减缓移植瘤的体内生长^[23]。这提示 SHP2 与 ALK 抑制剂联合用药可以作为一种潜在的治疗策略, 用于抵抗 ALK 阳性 NSCLC 患者中非 ALK 突变引发的获得性耐药。

2.4 SHP2 变构抑制与 KRAS 依赖性肿瘤

RAS 突变是人类癌症中非常常见的一种突变类型, 特别是在胰腺癌、结直肠癌和 NSCLC 中^[25-27]。突变的 KRAS 水解 GTP 的能力降低, 使得 KRAS 处于组成型活化状态, 导致细胞增殖失控。现有研究主要通过抑制下游信号来靶向 KRAS 驱动的肿瘤, 例如丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)^[28]。MEK 抑制剂能够在 KRAS 活化的肿瘤中抑制 MEK 信号, 但 MEK 抑制却会触发机制不明的反馈性 ERK 磷酸化升高, 导致抑制剂无法发挥持续性效应, 致使药物

治疗无效^[29]。

2018年, Nat Med上连续发表了三篇文章^[30-32], 报道了 SHP2 变构抑制剂在 RAS 突变或表达异常升高的肿瘤中对于 ERK 反馈性激活的抑制作用, 突出了其与 MEK 抑制剂的联合应用价值。

第一篇报道^[30]中, 在 KRAS 突变驱动的小鼠胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 和非小细胞肺癌中, PTPN11 基因敲除明显抑制了肿瘤细胞的生长, 同时 PTPN11 缺失的细胞对于 MEK 抑制剂更为敏感。SHP2 抑制剂 GS493 和 SHP099 在多种小鼠和人的 PDAC 以及 NSCLC 细胞系中表现出与 MEK 抑制剂 AZD6244、trametinib 的协同作用, 表现为降低的磷酸化 ERK 的水平以及减缓的肿瘤生长。在另一篇报道^[31]中, MAINARDI 等也发现 KRAS 突变的肿瘤中, SHP2 的药理学失活可以干扰 RAS 信号转导至下游 ERK 信号转导级联, MEK 抑制剂治疗后 ERK 信号的再激活与 SHP2 的磷酸酶活性增强有关, 抑制 SHP2 后明显增强了 KRAS 突变肿瘤细胞对于 MEK 抑制的敏感性。患者来源的移植瘤模型 (PDX) 数据表明, 在 AZD6244 单一疗法无效的情况下, SHP099 和 AZD6244 的联合给药能够诱导肿瘤消退, 且这种联合治疗并不会产生明显的毒副作用。值得注意的是, 在正常体外细胞培养条件下, 抑制 KRAS 突变的 NSCLC 细胞中的 SHP2 作用很小, 而体外生长因子限制条件下抑制 SHP2 会直接导致细胞的衰老。甚至在 NSCLC 荷瘤小鼠体内, 在不使用 MEK 抑制剂的情况下, SHP099 单独给药就足以造成 KRAS 突变的肿瘤细胞的衰老, 导致肿瘤在体内的消退^[31]。以上两则报道反映了 SHP2 变构抑制剂在 KRAS 突变肿瘤中的潜在治疗价值。而在癌症发病过程中, KRAS 基因亦可发生多拷贝扩增, 在细胞内呈异常高表达。这种扩增常见于食管癌、胃癌和卵巢腺癌患者中^[33-34]。在第三篇研究^[32]中发现, 在具有高水平 KRAS 扩增的胃癌模型中, MEK 抑制剂治疗增加了 KRAS-GTP 和磷酸化 AKT 的水平, 这一过程依赖于 SOS1, 而使用 SHP099 与 SOS1 敲降具有相同的结果, 减少了对 MEK 抑制剂治疗产生的适应性耐药反应。当 SHP099 与 MEK 抑制剂 GSK1120212 联合施用于 KRAS 扩增的胃癌细胞时, 明显抑制了肿瘤细胞的增殖并有效阻止了 RAS-GTP 的活化以及 AKT 的适应性激活。体内研究表明 SHP099 与 GSK1120212 的联合治疗能够阻断 MEK 抑制所引起 AKT 活化从而明显抑制移植瘤的生长。随后 FEDELE 等^[35]也发现 SHP099 与 MEK 抑制剂 trametinib 联合用药对于 KRAS 突变的胰腺癌、肺癌、卵巢癌异种移植模型有良好的治疗效果。以上研究结果提示

SHP2 变构抑制剂或其与 MEK 抑制剂的联合用药在临床上靶向 KRAS 驱动的肿瘤治疗中的良好应用前景。

3 SHP2 变构抑制剂与抗肿瘤免疫

过去的研究大都关注于 SHP2 对肿瘤细胞增殖、迁移等本身生物学功能的调控, 而鲜有报道其在肿瘤免疫中的作用。作为塑造肿瘤微环境的重要参与者, 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 介导了肿瘤的血管生成和免疫逃逸, 提示在肿瘤免疫治疗中, 除了可以靶向肿瘤细胞本身, TAM 也是重要靶点之一^[36-37]。SHP2 在促进肿瘤免疫逃逸中的重要作用, TAM 中缺失 SHP2 能够明显抑制黑色素瘤的生长。在响应 IFN- γ 或肿瘤细胞衍生的细胞因子的刺激时, SHP2 的缺失能够显著增强巨噬细胞产生趋化因子 CXCL9 的能力, 从而招募更多产生 IFN- γ 的 T 细胞的肿瘤浸润, 进而促进肿瘤微环境中 CXCL9 的产生, 形成巨噬细胞/CXCL9-T 细胞/IFN- γ 反馈环以促进 T 细胞的抗肿瘤免疫功能^[38]。使用 SHP2 抑制剂 PHPS1 与 SHP099 处理巨噬细胞, 能够明显增强巨噬细胞在响应 IFN- γ 或肿瘤细胞培养上清刺激时 CXCL9 的产生能力^[39]。这些结果提示, 靶向 SHP2 可以促进 TAM 的功能转变, 利于形成 Th1 型肿瘤免疫微环境, 为靶向 SHP2 的癌症治疗提供新的策略指导。此项研究也表明, SHP2 抑制剂可能在缺乏 CD8⁺ T 细胞浸润的肿瘤患者中起到更好的治疗效果。

4 SHP2 变构抑制剂的应用前景与挑战

SHP099 的开发作为首例高特异性、可口服利用的 SHP2 变构抑制剂, 赋予了靶向 SHP2 的肿瘤干预策略的临床应用潜力和前景, 因此 SHP2 有望成为首个抗肿瘤药物靶点的酪氨酸磷酸酶。本文中综述的多项研究表明以 SHP099 为代表的 SHP2 变构抑制剂能够在体内体外有效抑制 RTK、ALK、KRAS 依赖性的肿瘤的生长。此外, 将 SHP2 的抑制剂与现有激酶靶向药物的组合可以改善激酶抑制剂的抗药性并提高抗肿瘤治疗的疗效。SHP2 变构抑制剂与 MEK 抑制剂联合使用在 KRAS 突变的 PDAC、NSCLC, KRAS 扩增型胃癌, RAS 野生型的三阴性乳腺癌和高级别浆液性卵巢癌中都展现了更好的治疗效果^[38]。SHP2 变构抑制剂与 ALK 抑制剂联合使用对于 ALK 阳性肺癌的抑制效应, 与 PI3K 抑制剂联合使用对于 NSCLC 和胰腺癌细胞系的生长抑制都显示出更优的效果。这种将酪氨酸激酶与酪氨酸磷酸酶的靶向小分子抑制剂联合给药的治疗策略为临床上治疗耐药性肿瘤提供新的思考和方向。

SHP2 变构抑制剂在走向临床应用的路中仍面临一些亟待解决的问题与挑战。由于 SHP2 在各种组织和细胞中均有表达且参与多种生理过程的调控, 其底物十分广泛, 因此这对理解 SHP2 在不同生理过程的作用机制带来极大的难度。尽管 PTPN11 作为原癌基因已被广泛研究, 然而 PTPN11/SHP2 在肝癌中表现出肿瘤抑制功能^[40]。YANG 等^[41]的研究表明, PTPN11 可以抑制软骨中的肿瘤发生。同时 ZHANG 等^[42]发现 SHP2 在 CD4⁺ T 细胞中的缺失促进了黑色素瘤的肺转移。这些研究结果提示 SHP2 的作用具有细胞类型特异性, 因此在口服利用 SHP2 变构抑制剂用于抗肿瘤治疗前, 需要更多的研究以慎重确认 SHP2 在不同细胞与肿瘤微环境中的作用, 以尽量减轻副作用。此外, 最新研究^[43]表明 SHP099 能有效抑制白血病相关的 SHP2^{E76K} 活化突变体, 但 SHP2^{D61Y}、SHP2^{E69K}、SHP2^{A72V} 突变体对于 SHP099 具有抗性, 这提示未来还需筛选鉴定更多 SHP2 变构抑制剂以解决有效抑制 SHP2 各种致癌相关突变体的重要问题。

5 展望

可逆的酪氨酸磷酸化作为调控细胞增殖、分化、迁移等生理活动的重要蛋白修饰形式, 其调节失调与肿瘤的发生发展密切相关。此前研究主要关注于调控蛋白质酪氨酸磷酸化的 PTK, 将其作为靶点所开发的肿瘤靶向治疗药物近年来已陆续投入临床使用, 例如靶向 EGFR 的 erlotinib, 靶向 VEGFR 的 sunitinib, 靶向 HER2 的 lapatinib^[44]。与之相比, 至今临床上没有任何一种抗肿瘤药物作用于调控蛋白质去磷酸化的酪氨酸磷酸酶。酪氨酸磷酸酶 SHP2 参与调控多个癌症相关过程, 其作用于大多数受体酪氨酸激酶的下游以激活 RAS (多种致癌信号传导途径的关键节点), 已有研究^[45]将 SHP2 鉴定为对抗多种靶向抗癌药物内在或获得性抗性的重要靶点。过去 20 多年以来, 研究者们着重关注于以 SHP2 活化后暴露出的极性活性位点为靶标研制抑制剂, 然而这些带负电的化合物由于细胞膜渗透性差, 口服给药时很难进入血液循环, 从而限制 SHP2 抑制剂进入临床应用。与之不同的是, 以 SHP099 为代表的变构抑制剂能特异地与 SHP2 的闭合空间构象结合, 充当“分子胶水”将 SHP2 锁定在闭合构象。通过这一策略筛选出的 SHP2 变构抑制剂极大改善了过去 SHP2 活性位点抑制剂的特异性与细胞渗透性差的问题, SHP2 变构抑制剂的高特异性和可口服利用的优点使得其成为推动 SHP2 真正成为临床应用的抗肿瘤药物靶点的最有力工具。自 SHP2 变构抑制剂首度开发以来, 首先在 RTK、ALK、KRAS 依赖的三类肿瘤中验证具

有较好的治疗效果, 究其原因, 一是因为人类肿瘤中发现的绝大多数激活突变都发生在 RTK/RAS/MAPK 信号的异常活化上, 二是直接靶向这条信号通路的组分以实现抗肿瘤的效果不佳, 希望 SHP2 变构抑制剂的开发能够改善对这几类重要且棘手的肿瘤的治疗效果。相信在此基础上, 会有更多研究关注 SHP2 变构抑制剂在其他肿瘤类型中的治疗效果。除了潜在的临床应用价值之外, 未来的研究重点还应侧重于利用该类特异性抑制剂明确 SHP2 在不同肿瘤微环境中的作用底物及其影响癌症发生的多种信号通路的具体机制, 例如 SHP2 是如何调控 KARS-GTP 的? 若是通过其磷酸酶活性调控, 那么其关键作用底物是什么? 既然 ERK 并非 SHP2 的直接底物, 那 SHP2 是如何影响 ERK 活化的? 这些问题的解决将有助于更全面地理解 SHP2 的作用机制, 为日后开发更多精准肿瘤靶向药物提供理论基础。

[参考文献]

- [1] FRANKSON R, YU Z H, BAI Y, et al. Therapeutic targeting of oncogenic tyrosine phosphatases[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): 5701-5705. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1510.
- [2] HUNTER T. Tyrosine phosphorylation: thirty years and counting[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(2): 140-146. DOI: 10.1016/j.ceb.2009.01.028.
- [3] FERGUSON F M, GRAY N S. Kinase inhibitors: the road ahead[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(5): 353-377. DOI: 10.1038/nrd.2018.21.
- [4] BENTIRENS-ALJ M, PAEZ J G, DAVID F S, et al. Activating mutations of the noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 gene in human solid tumors and adult acute myelogenous leukemia[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(24): 8816-8820. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1923.
- [5] CHENG Y P, CHIU H Y, HSIAO T L, et al. Scalp melanoma in a woman with LEOPARD syndrome: possible implication of PTPN11 signaling in melanoma pathogenesis[J/OL]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(4): e186-e187[2018-09-30]. [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(13\)00425-8/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(13)00425-8/fulltext). DOI: 10.1016/j.jaad.2013.04.033.
- [6] XU D, WANG S, YU W M, et al. A germline gain-of-function mutation in Ptpn11 (Shp-2) phosphatase induces myeloproliferative disease by aberrant activation of hematopoietic stem cells[J]. *Blood*, 2010, 116(18): 3611-3621. DOI: 10.1182/blood-2010-01-265652.
- [7] MIYAMOTO D, MIYAMOTO M, TAKAHASHI A, et al. Isolation of a distinct class of gain-of-function SHP-2 mutants with oncogenic RAS-like transforming activity from solid tumors[J]. *Oncogene*, 2008, 27(25): 3508-3515. DOI: 10.1038/sj.onc.1211019.
- [8] ACETO N, SAUSGRUBER N, BRINKHAUS H, et al. Tyrosine phosphatase SHP2 promotes breast cancer progression and maintains tumor-initiating cells via activation of key transcription factors and a positive feedback signaling loop[J]. *Nat Med*, 2012, 18(4): 529-537. DOI: 10.1038/nm.2645.
- [9] ZHOU X, COAD J, DUCATMAN B, et al. SHP2 is up-regulated in

- breast cancer cells and in infiltrating ductal carcinoma of the breast, implying its involvement in breast oncogenesis[J]. *Histopathology*, 2008, 53(4): 389-402. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03103.x.
- [10] XU J, ZENG L F, SHEN W, et al. Targeting SHP2 for EGFR inhibitor resistant non-small cell lung carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(4): 586-590. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.09.028.
- [11] ZENG L F, ZHANG R Y, YU Z H, et al. Therapeutic potential of targeting the oncogenic SHP2 phosphatase[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(15): 6594-6609. DOI: 10.1021/jm5006176.
- [12] HELLMUTH K, GROSSKOPF S, LUM C T, et al. Specific inhibitors of the protein tyrosine phosphatase Shp2 identified by high-throughput docking[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(20): 7275-7280. DOI: 10.1073/pnas.0710468105.
- [13] LAN L, HOLLAND J D, QI J, et al. Shp2 signaling suppresses senescence in PyMT-induced mammary gland cancer in mice[J]. *EMBO J*, 2015, 34(18):2383. DOI: 10.15252/embj.201592508.
- [14] HE R, ZENG L F, HE Y, et al. Small molecule tools for functional interrogation of protein tyrosine phosphatases[J]. *FEBS J*, 2013, 280(2): 731-750. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08718.x.
- [15] CHEN Y N, LAMARCHE M J, CHAN H M, et al. Allosteric inhibition of SHP2 phosphatase inhibits cancers driven by receptor tyrosine kinases[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 148-152. DOI: 10.1038/nature18621.
- [16] RAN H, TSUTSUMI R, ARAKI T, et al. Sticking it to cancer with molecular glue for SHP2[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(2): 194-196. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.07.010.
- [17] FODOR M, PRICE E, WANG P, et al. Dual allosteric inhibition of SHP2 phosphatase[J]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(3): 647-656. DOI: 10.1021/acscchembio.7b00980.
- [18] XIE J, SI X, GU S, et al. Allosteric inhibitors of SHP2 with therapeutic potential for cancer treatment[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(24): 10205-10219. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01520.
- [19] DOEBELE R C, PILLING A B, AISNER D L, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5):1472-1482. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2906.
- [20] GAINOR J F, DARDAEI L, YODA S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK Inhibitors in ALK-rearranged lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(10): 1118-1133. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0596.
- [21] KATAYAMA R, SHAW A T, KHAN T M, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(120): 117r-120r. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003316.
- [22] ZOU H Y, FRIBOULET L, KODACK D P, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(1): 70-81. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.05.010.
- [23] DARDAEI L, WANG H Q, SINGH M, et al. SHP2 inhibition restores sensitivity in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer resistant to ALK inhibitors[J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 512-517. DOI: 10.1038/nm.4497.
- [24] SHP2 inhibition may resensitize NSCLC tumors to ALK inhibitors [J/OL]. *Cancer Discov*, 2018, 8(5): F10[2018-09-30]. <http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/8/5/OF10.long>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-RW2018-043.
- [25] WEINSTEIN J N, COLLISSON E A, MILLS G B, et al. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1113-1120. DOI: 10.1038/ng.2764.
- [26] MOLINA J R, YANG P, CASSIVI S D, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(5): 584-594. DOI: 10.4065/83.5.584.
- [27] FORBES S A, BINDAL N, Bamford S, et al. COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Database issue): D945-D950[2018-09-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3013785/>. DOI: 10.1093/nar/gkq929.
- [28] MAI T T, LITO P. A treatment strategy for KRAS-driven tumors[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 902-904. DOI: 10.1038/s41591-018-0111-x.
- [29] LITO P, SABOROWSKI A, YUE J, et al. Disruption of CRAF-mediated MEK activation is required for effective MEK inhibition in KRAS mutant tumors[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 697-710. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.011.
- [30] RUESS D A, HEYNEN G J, CIECIELSKI K J, et al. Mutant KRAS-driven cancers depend on PTPN11 / SHP2 phosphatase[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 954-960. DOI: 10.1038/s41591-018-0024-8.
- [31] MAINARDI S, MULERO-SANCHEZ A, PRAHALLAD A, et al. SHP2 is required for growth of KRAS-mutant non-small-cell lung cancer in vivo[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 961-967. DOI: 10.1038/s41591-018-0023-9.
- [32] WONG G S, ZHOU J, LIU J B, et al. Targeting wild-type KRAS-amplified gastroesophageal cancer through combined MEK and SHP2 inhibition[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 968-977. DOI: 10.1038/s41591-018-0022-x.
- [33] DULAK A M, STOJANOV P, PENG S, et al. Exome and whole-genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 478-486. DOI: 10.1038/ng.2591.
- [34] DULAK A M, SCHUMACHER S E, VAN LIESHOUT J, et al. Gastrointestinal adenocarcinomas of the esophagus, stomach, and colon exhibit distinct patterns of genome instability and oncogenesis[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(17): 4383-4393. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3893.
- [35] FEDELE C, RAN H, DISKIN B, et al. SHP2 inhibition prevents adaptive resistance to MEK inhibitors in multiple cancer models[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(10): 1237-1249. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0444.
- [36] QIAN B Z, POLLARD J W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis[J]. *Cell*, 2010, 141(1): 39-51. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014.
- [37] MANTOVANI A, ALLAVENA P. The interaction of anticancer therapies with tumor-associated macrophages[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 435-445. DOI: 10.1084/jem.20150295.
- [38] TORRES-AYUSO P, BROGNARD J. Shipping Out MEK inhibitor resistance with SHP2 inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(10): 1210-1212. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0915.
- [39] XIAO P, GUO Y, ZHANG H, et al. Myeloid-restricted ablation of Shp2 restrains melanoma growth by amplifying the reciprocal promotion of CXCL9 and IFN-gamma production in tumor microenvironment[J]. *Oncogene*, 2018, 37(37): 5088-5100. DOI: 10.1038/

- s41388-018-0337-6.
- [40] BARD-CHAPEAU E A, LI S, DING J, et al. Ptpn11/Shp2 acts as a tumor suppressor in hepatocellular carcinogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(5): 629-639. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.03.023.
- [41] YANG W, WANG J, MOORE D C, et al. Ptpn11 deletion in a novel progenitor causes metachondromatosis by inducing hedgehog signalling[J]. *Nature*, 2013, 499(7459): 491-495. DOI: 10.1038/nature12396.
- [42] ZHANG T, GUO W, YANG Y, et al. Loss of SHP-2 activity in CD4⁺ T cells promotes melanoma progression and metastasis[J/OL]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2845[2018-09-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3789150/>. DOI: 10.1038/srep02845.
- [43] SUN X, REN Y, GUNAWAN S, et al. Selective inhibition of leukemia-associated SHP2(E69K) mutant by the allosteric SHP2 inhibitor SHP099[J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1246-1249. DOI: 10.1038/s41375-018-0020-5.
- [44] WU P, NIELSEN T E, CLAUSEN M H. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(7): 422-439. DOI: 10.1016/j.tips.2015.04.005.
- [45] PRAHALLAD A, HEYNEN G J, GERMANO G, et al. PTPN11 is a central node in intrinsic and acquired resistance to targeted cancer drugs[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(12): 1978-1985. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.037.

[收稿日期] 2018-10-11

[修回日期] 2019-01-18

[本文编辑] 黄静怡